Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg
(Direktor: Professor Dr. R. Degkwitz)

Über den Leukozytensturz nach Milchgenuß bei Asthmatikern.

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

Franz-Josef Hesse
aus Köln.

HAMBURG 1939

H. Schimkus, Hamburg 36, Gänsemarkt 35

Berichterstatter: Prof.Dr.Degkwitz

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Hansischen Universität.

Über den Leukozytensturz nach Milchgenuß bei Asthmatikern

Im Jahre 1920 wurde von W i d a l eine neue klinische Probe zur Prüfung auf Leberinsuffizienz beschrieben. Er ließ den nüchternen Patienten 200 ccm Milch trinken und fand dann bei bestehender Leberinsuffizienz eine Abnahme der Leukozytenzahl auf 3/4 bis 1/4 des Anfangswertes. Weiterhin zeigte sich eine Umkehrung der Leukozytenformel, Absinken des arteriellen Blutdruckes um 2 bis 3 cm, Zunahme der Gerinnbarkeit des Blutes und Abnahme des Refraktometerwertes des Serums. Diese Erscheinungen begannen nach 20 bis 60 Minuten, waren am ausgesprochensten nach ein bis anderthalb Stunden und wurden später gefolgt von einem Stadium von Leukozytose und leichter Steigerung des Blutdruckes. Diese Erscheinungen faßte W i d a l unter dem Begriff "crise hémoclasique" zusammen.

Gesunde zeigten ein völlig gegensätzliches Verhalten. Bei ihnen fand sich nämlich eine Leukozytose, eine leichte Steigerung des Blutdruckes und eine Erhöhung des Refraktometerwertes des Serums.

Als Ursache dieser "crise hémoclasique" sah W i d a l das Hineingelangen von fremdem Eiweiß in den Kreislauf an. Während der Verdauung sollen unvollständig zerlegte hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte in den Portalkreislauf gelangen. Die gesunde Leber soll die Fähigkeit besitzen, diese Produkte in irgendeiner Weise unschädlich zu machen. W i d a l bezeichnet das als die "fonction protéopexique". Wenn nun aber die Leber insuffizient ist, gelangen diese Eiweißspaltungsprodukte in den grossen Kreislauf und lösen sofort eine "crise hémoclasique" aus, in diesem Falle zu bezeichnen als "hémoclasie digestive".

W i d a l s Versuche basieren auf der Annahme, daß die Auslösung der haemoklasischen Krise für Peptone bezw. Albumosen spezifisch ist. Es sollen nach jeder Eiweißmahlzeit Peptone oder Albumosen sich im Portalkreislauf befinden. Von der Mehrzahl der Autoren wird aber im Gegensatz dazu angenommen, daß normalerweise die Eiweißkörper im Darm, teilweise sogar in der Darmwand bis zu Aminosäuren gespalten und erst

dann in den Portalkreislauf aufgenommen werden. W i d a l unterstützte seine Meinung aber durch folgende Versuche: Er legte bei Hunden eine Ecksche Fistel an, d.h.: er stellte auf operativem Wege eine direkte Überleitung des Portalvenenblutes in die vena cava inferior her unter Umgehung der Leber. Und regelmässig sah er im Anfang einer eiweissreichen Mahlzeit das Auftreten einer haemoklasischen Krise. Weiterhin entnahm er Hunden im Anfang der Verdauung mittels einer Spritze Blut aus der vena portae und spritzte es in die vena saphena. Jedesmal entstand eine haemoklasische Krise. Er sah die Krise nur im Anfang der Verdauung, weil nur zu dieser Zeit Albumosen und Peptone im Darm nachweisbar sind. Später finden sich nur noch Aminosäuren.

Das Auftreten der haemoklasischen Krise wurde bald von verschiedenen Seiten nachgeprüft, und zwar beschränkten sich die meisten Untersucher auf die Zählung der Leukozyten, W i d a l selbst erachtet nämlich eine eintretende Leukopenie identisch mit der haemoklasischen Krise. Es fand sich, daß man die haemoklasische Krise bei den verschiedensten Krankheiten auslösen konnte, z.B. bei Infektionskrankheiten, bei Schwangerschaft, bei verschiedenen Leberkrankheiten, bei Heufieber, Haemophilie, Urticaria, bei verschiedenen Idiosyncrasien, nach Anwendung von Arsenobenzol und Chloroform, bei paroxysmaler Haemoglobinurie, Epilepsie und Asthma. Dass nun mit all diesen Krankheiten eine Insuffizienz der Leber verbunden sein soll, ist nicht einleuchtend.

G a l u p stellte die W i d a l'sche Probe an 114 Asthmafällen an. In 80 Fällen, also 77% fand er sie positiv.

S t o r m v a n L e e u w e n, B i e n und V a r e k a m p untersuchten den Einfluß verschiedener Nahrungsstoffe auf die Leukozytenzahl bei Asthmatikern. Es zeigte sich ein Leukozytensturz sowohl nach Milch, wie nach Butter, Eiern und Reis. Mithin konnte die Erklärung W i d a l's und die Krise auf einem Eindringen von Albumosen ins Blut beruhe, nicht stichhaltig sein. Ferner sprach dagegen, daß bei einigen Fällen bereits 2 Minuten nach der Aufnahme der Milch ein starker Leukozytensturz auftrat, dem ein

Wiederanstieg nach kurzer Zeit, sodann ein erneuter Abfall oder weiteres Ansteigen folgte. Diese Autoren kamen zu dem Schluß, daß es sich nur um eine Verschiebung der weissen Zellen im Blutstrom handeln könnte.

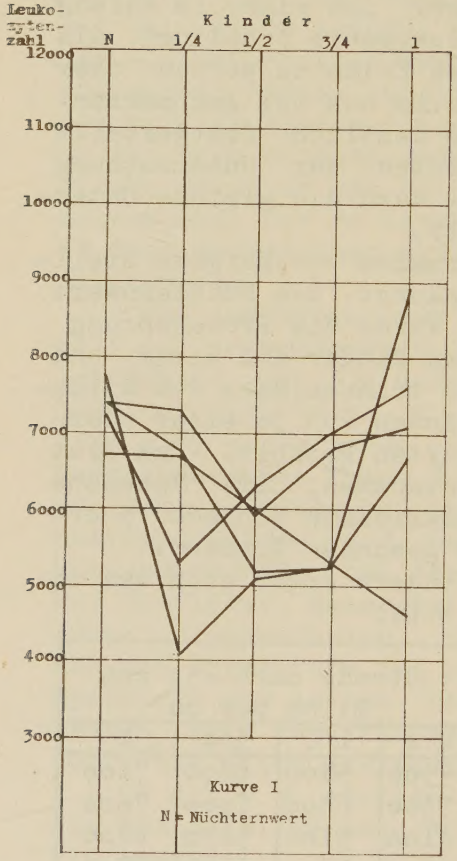
Wie dem auch sei, möge dahingestellt bleiben. Jedenfalls erhebt sich die Frage: ist eine im Anfang der Verdauung eintretende Leukopenie unbedingt als Zeichen einer haemoklasischen Krise zu werten oder kommt sie auch normaliter vor. Da nun bei Asthmakranken eine haemoklasische Krise deutlich festgestellt wurde, habe ich solche Patienten zur Untersuchung herangezogen und im Gegensatz dazu die gleiche Untersuchung an Gesunden angestellt.

Ich ging dabei folgendermaßen vor: Morgens stellte ich bei den Patienten zunächst den Nüchternwert der Leukozyten fest. Sodann wurde die Probenahrung verabreicht, und zwar bekamen Kinder 1/4 Liter und Erwachsene 1/2 Liter Milch zu trinken. Nach dem Milchgenuß wurden viermal in Abständen von je einer viertel Stunde wieder die Leukozyten gezählt. Das Blut wurde aus den Ohrläppchen entnommen. Die Versuche wurden vorgenommen an 5 asthmakranken Kindern, 5 erwachsenen Asthmatikern und 5 gesunden Kindern.

Bei den asthmakranken Kindern ergab sich das in Tabelle I zusammengestellte Bild.

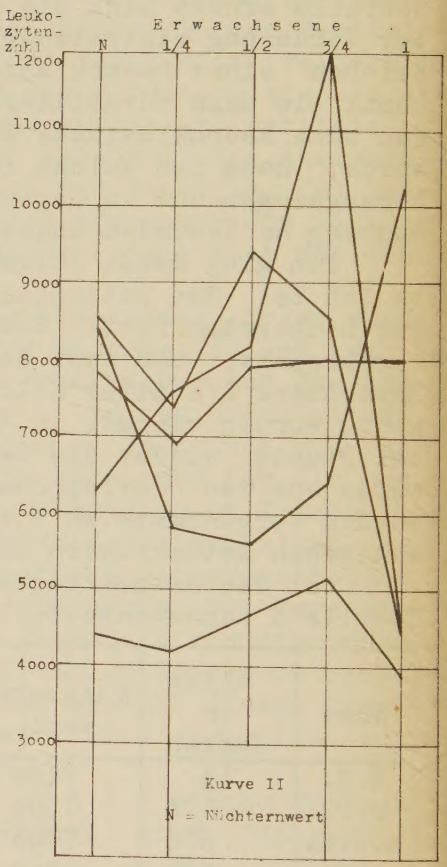
Name	Alter in Jahren	Nüchtern-wert	Stunde nach 250 ccm Milch per os			
			1/4	1/2	3/4	1
H.H.	13	7400	7300	5900	6800	7100
M.P.	2 3/4	7300	5300	6300	7000	7600
H.J.B.	6 3/4	7800	4100	5100	5200	6700
G.W.	5 1/2	6700	6700	5900	5200	8900
G.Sch.	7	7400	6800	5200	5200	4600

Bringt man die gefundenen Zahlen in eine Kurve (Kurve I s.S.4) so fällt auf, daß alle 5 Kinder auf Milch gleich mit einer Leukopenie reagieren, die in einer viertel Stunde und in einer halben Stunde nach dem Milchgenuß am ausgesprochensten ist und von da ab die Tendenz zeigt, wieder zur Norm zurückzukehren. Man kann hier von einer eindeutigen, im W i d a l'schen Sinne verlaufenden Reaktion sprechen.



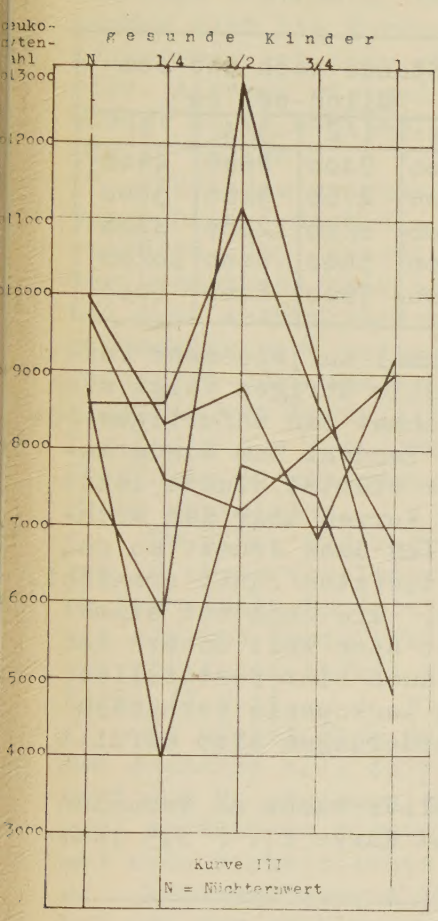
Kurve I

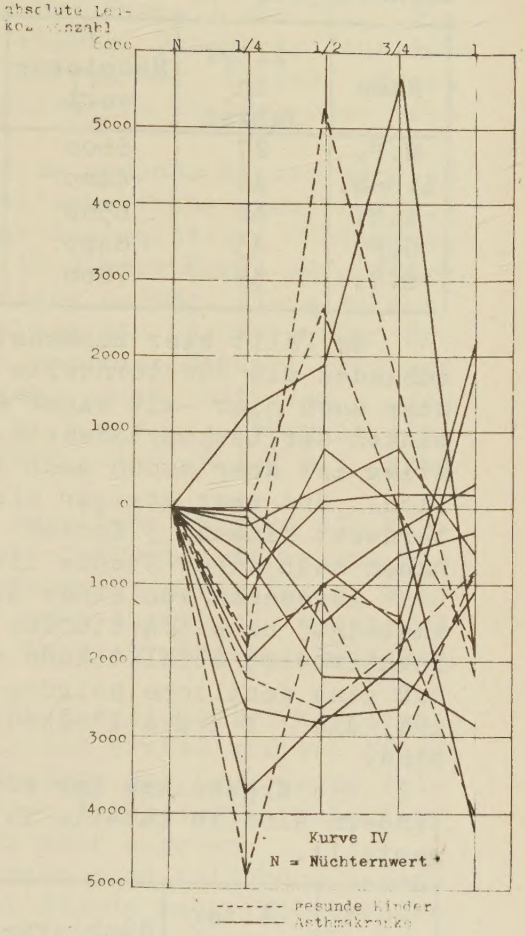
N = Nüchternwert



Kurve II

N = Nüchternwert


Gesunde Kinder
N
1/4
1/2
3/4
1
Kurve III
N = Nüchternwert


N
1/4
1/2
3/4
1
5000
4000
3000
2000
1000
0
1000
2000
3000
4000
5000
Kurve IV
N = Nüchternwert
------- gesunde Kinder
——— Asthmakranke

Betrachten wir nun die in Tabelle II und Kurve II (S.4) zusammengefaßten Versuchsergebnisse bei den asthmakranken Erwachsenen.

Name	Alter in Jahren	Nüchtern-wert	Stunde nach 500 ccm Milch per os			
			1/4	1/2	3/4	1
M.T.	27	8600	7400	9400	8600	4400
L.Sch.	47	4400	4200	4700	5200	3800
E.B.	62	6300	7600	8200	12000	4400
O.F.	43	8400	5800	5600	6400	10200
E.G.	39	7800	6900	7900	8000	8000

Es fällt hier zunächst einmal auf, wie sehr verschieden die Nüchternwerte sind. Im übrigen zeigt sich aber auch hier -mit einer Ausnahme- ein sofortiges Absinken der Leukozytenwerte. Die Tendenz zum Wiederanstieg ist aber schon nach einer viertel Stunde deutlich. Und zwar steigen alle 5 Kurven über den Nüchternwert hinaus. 3 Kurven fallen dann erneut ab und haben nach einer Stunde ihren tiefsten Punkt erreicht.

Abgesehen von einer Kurve, die zunächst einmal ansteigt, nach 3/4 Stunden aber auch weit unter den Nüchternwert abfällt, kann man auch hier feststellen, daß eine deutliche Neigung von Leukopenie vorhanden ist, die W i d a l'schen Forderungen also erfüllt sind.

Die Ergebnisse der Kontrollversuche an gesunden Kindern sind in Tabelle III und Kurve III (S.5)dargestellt.

Name	Alter in Jahren	Nüchtern-wert	Stunde nach 250 ccm Milch per os			
			1/4	1/2	3/4	1
O.L.	10	8600	8600	11200	8600	6800
E.W.	8	8800	4000	7800	7400	4800
W.P.	7	9800	7600	7200	8000	9000
T.U.	9	10000	8300	8800	6800	9200
H.G.	8	7600	5800	12800	9200	5400

Beim Betrachten der Kurve III (S.5) zeigt sich, dass auch hier die Nüchternwerte in einem Spielraum von 2400 schwanken. Entgegen unserer Erwartung aber senken sich die Kurven wie bei Kurve I und II. Die Leukopenie ist nach einer viertel Stunde am deutlichsten. Alsdann steigen die Kurven an, fallen erneut wieder ab, um schließlich wieder zu steigen oder weiter zu fallen.

Trotzdem es sich hier um gesunde Kinder handelt, zeigt sich, dass die Widal'sche Probe doch positiv ausfällt. Ja, es ist sogar die mittlere Schwankung der Leukozyten nach unten in dieser Kurve am größten. Bei den asthmakranken Kindern beträgt die mittlere Schwankung nach unten 2300, bei den asthmakranken Erwachsenen 2080 und bei den gesunden Kindern 2920. Das Ergebnis von Kurve III stimmt auch mit dem von S c h i p p e r s und d e L a n g e überein, die ebenfalls an gesunden Kindern die W i d a l 'sche Probe anstellten.

Um einen Eindruck zu erhalten, ob sich die Kurven in ihrem absoluten Verlauf ähneln oder nicht, habe ich sämtliche Kurven aufeinanderprojeziert, alle von ein und demselben Nullpunkt ausgehen lassen und den absoluten Abfall bezw. Anstieg eingezeichnet (s. Kurve IV S.5).

Es stellt sich dabeimheraus, daß mit einer einzigen Ausnahme alle Kurven in der ersten viertel Stunde nach dem Milchgenuss der Tendenz zur Leukopenie zeigen, um dann in wirren Linien durcheinanderzulaufen und kein einheitliches Bild mehr ergeben.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen:

1.) In der erstenn viertel Stunde nach Milchgenuss macht sich allgemein eine Neigung zu Leukopenie bemerkbar.

2.) Ein Unterschied zwischen den Ergebnissen bei den Asthmakranken und den Gesunden liess sich nicht feststellen.

Ich glaube mich daher zu dem Schluß berechtigt, dass eine Leukopenie nach Milchgenuss im Anfang der Verdauung kein für Asthmakranke pathognomonisches Zeichen ist, mithin der W i d a l'schen Probe in diesem Zusammenhang keine Bedeutung beigemessen werden kann.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

Widal, Abrami et Jankowesko : L'epreuve de l'emoklasie digestive dans l'étitude de l'insuffisance hépatique. Cpt.rend.hebdom. des séances de l'acad.des sciences Bd.171,Nr.3,Seite 148-153.192o

Widal, Abrami et Jancowesco : Possibilité de provoquer la crise hémoclasique par injektion intraveineuse du sang portal recueilli pendant da période digestive. Action du foie sur les protéides de désintégration incomplete provenant de la digestion et charriés par la veine porte. Cpt. rend.hebdom.des séances de l'academie des sciences Bd.171,Nr.2,Seite 74-79. 192o.

Galup : Asthma et hémoclasie digestive Presse médical 1922 Nr. 9

Storm van Leeuwen, Bien and Varekamp: On alimentary leukocytosis in its relation to the "crise hémoclasique" of Widal. Journ.of exp.med. Bd.36,Nr.4,Seite 415-426. 1922.

Schippers und Cornelia de Lange : Verdauungsleukozytose und Verdauungsleukopenie bei Kindern. Zeitschr.f.Kinderheilk.Bd.33,Heft 3/4, Seite 169-183. 1922.

Kämmerer : Allgergische Diathese und allergische Erkrankungen.Verlag von J.F. Bergmann,München 1934.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof.Dr.Degkwitz für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Prof.Dr.Weitz für die gütige Erlaubnis, Kranke der II.med.Klinik in meine Untersuchungen einzubeziehen, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

L e b e n s l a u f

Am 13.September 1912 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med.Franz Hesse und seiner Ehefrau Lilly, geb. Becker in Köln geboren. Ich besuchte dort das Apostelgymnasium und das Dreikönigengymnasium und bestand Ostern 1933 die Reifeprüfung am Gymnasium in Boppard.

Nach einem halben Jahr Arbeitsdienst begann ich mein Medizinstudium im W.-S. 33/34 in München, ging dann im nächsten Semester nach Heidelberg,wo ich das Vorphysikum und nach dem 5.Semester das Physikum bestand.

Im klinischen Teil meines Studiums studierte ich in Hamburg, Göttingen, Düsseldorf und wieder Hamburg, wo ich am 1.Juli 1939 das Staatsexamen beendete.

Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant an der I.Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf tätig.